

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE SCOLAIRE 1903-1904. — N° 1

RECHERCHES
SUR LES DÉRIVÉS BROMÉS ET IODÉS
DE LA
STRYCHNINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le Jeudi 19 novembre 1903

POUR OBTENIR LE DIPLOME SUPÉRIEUR DE PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

PAR

Léon MARTIN

Ex-pharmacien adjoint des Hôpitaux de Lyon
Professeur suppléant à l'École de médecine et de pharmacie de Grenoble
Né à Saint-Martin-de-Clelles (Isère), le 20 décembre 1873



LYON

A. STORCK & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée, 8

—
1903

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE SCOLAIRE 1903-1904. — N° I

RECHERCHES
SUR LES DÉRIVÉS BROMÉS ET IODÉS
DE LA
STRYCHNINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le Jeudi 19 novembre 1903

POUR OBTENIR LE DIPLOME SUPÉRIEUR DE PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

PAR

Léon MARTIN

Ex-pharmacien adjoint des Hôpitaux de Lyon

Professeur suppléant à l'École de médecine et de pharmacie de Grenoble

Né à Saint-Martin-de-Glelles (Isère), le 20 décembre 1873



LYON

A. STORCK & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée, 8

—
1903

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET.	DOYEN.
LACASSAGNE.	ASSESEUR.

Professeurs honoraires

MM. PAULET, CHAUVEAU

Professeurs

	MM.
Cliniques médicales.	{ LÉPINE. BONDET. BARD. PONCET. JABOULAY.
Cliniques chirurgicales.	X.
Clinique obstétricale et Accouchements	GAYET.
Clinique ophtalmologique.	GAILLETON.
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques.	PIERRET.
Clinique des maladies mentales.	WEILL.
Clinique des maladies des enfants.	MONOYER.
Physique médicale	HUGOUNENQ.
Chimie médicale et pharmaceutique.	CAZENEUVE.
Chimie organique et Toxicologie	BEAUVISAGE
Matière médicale et Botanique.	LORTET.
Parasitologie	TESTUT.
Anatomie.	RENAUT.
Anatomie générale et Histologie.	MORAT.
Physiologie.	TEISSIER
Pathologie interne	AUGAGNEUR.
Pathologie externe	MAYET.
Pathologie et Thérapeutique générales.	TRIPPIER.
Anatomie pathologique.	POLLOSSON (Maurice).
Médecine opératoire	ARLOING.
Médecine expérimentale et comparée	LACASSAGNE.
Médecine légale.	COURMONT (J.).
Hygiène	SOULIER.
Thérapeutique	FLORENCE.
Pharmacologie.	

Professeur adjoint

Physiologie, cours complémentaire DOYON.

Chargés de cours complémentaires

Clinique des maladies des femmes.	MM. POLLOSSON (A.), agrégé.
Maladies des voies urinaires	CHANDELUX. —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS. —
Propédeutique médicale	ROQUE. —
Propédeutique chirurgicale.	ROLLET. —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN. —
Anatomie pathologique.	DEVIC. —
Accouchements.	FABRE. —
Matière médicale.	MOREAU. —
Anatomie topographique.	DURAND. —

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
ROUX.	SIRAUD.	BERARD.	VILLARD.
COLLET.	DURAND.	SAMBUC.	TIXIER.
BOYER.	PIC.	BORDIER.	FABRE.
BARRAL.	PAVIOT.	COURMONT (P.).	REGAUD.
MOREAU.	NOVE-JOSSERAND.	CHATIN.	CAUSSE, ch...
VALLAS.			

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. FLORENCE, président : MOREAU, assesseur ;
MM. SAMBUC et CAUSSE, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Nous manquerions à un devoir si nous n'adressions ici nos plus vifs remerciements aux dévoués professeurs de la Faculté pour l'enseignement qu'ils nous ont donné.

A Monsieur le professeur Florence qui a bien voulu accepter la présidence de notre thèse, après nous avoir suivi pendant tout le cours de nos études, nous présentons l'hommage de notre respectueuse reconnaissance, sans oublier Messieurs les professeurs agrégés Moreau et Sambuc, dont la présence dans notre jury nous fait le plus grand honneur.

Nous devons une gratitude particulière à Monsieur Causse. Sa science profonde et ses conseils éclairés nous ont guidé à travers les obstacles, et nous ont permis de mener à bien cette étude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553627_0083

RECHERCHES

SUR LES DÉRIVÉS BROMÉS ET IODÉS

DE LA

STRYCHNINE

INTRODUCTION

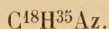
Les diverses espèces de strychnos qui appartiennent au genre des Loganiacées renferment des alcaloïdes remarquables par l'intensité de leurs propriétés toxiques. Parmi ceux-ci, deux ont été particulièrement l'objet de recherches; ce sont la strychnine et la brucine; encore cette dernière représente-t-elle probablement la diméthoxystrychnine.

La strychnine et la brucine se trouvent dans les semences du nux vomica, en combinaison avec l'acide lactique et l'acide igasurique; on supposait qu'une troisième base, l'igasurine accompagnait la strychnine, mais les recherches de W. A. Shenstone (*Journal Chemical Society*, XXXIX, p. 453) ont prouvé d'une manière certaine que ce troisième alcaloïde n'est qu'un mélange de strychnine et de brucine.

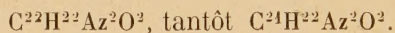
La semence du strychnos Ignatiæ ou fève de saint Ignace, contient aussi de la strychnine et de la brucine; elle est employée pour l'extraction des alcaloïdes dont elle renferme 1,5 à 2 p. 100.

Les feuilles du *strychnos nux vomica* contiennent de la brucine et pas de strychnine ; cette dernière est retirée de cinq ou six espèces de *strychnos* ; il est à remarquer que la strychnine et la brucine font défaut dans beaucoup d'autres variétés de *strychnos*.

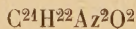
La décoction de la poudre de *strychnos* tiétié, évaporée à consistance d'extrait, constitue le poison connu sous le nom de upas-tiétié ; il contient de la strychnine et de la brucine. Pendant longtemps on a attribué la toxicité du curare des Indiens à la strychnine ; il est prouvé aujourd'hui qu'elle est due à un alcaloïde particulier, la curarine, sur la formule de laquelle on n'est pas fixé, tout en la considérant comme une base non oxygénée, à laquelle on attribue la formule improbable :



Strychnine. — D'après Clauss et Glassner (*Berichte der Deutsch*, XIV, p. 773), la strychnine du commerce n'a pas une composition constante ; elle a tantôt la formule :



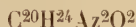
La supposition que les plantes des divers *strychnos* fournissent des alcaloïdes à teneur en carbone différente, ressort des recherches de Schutzenberger. Kœfœd, par précipitation fractionnée de la strychnine commerciale sous forme de chloroplatinate de potassium et de strychnine a obtenu une première combinaison contenant 18,8 p. 100 de platine. Ce pourcentage correspond à un alcaloïde dont le poids moléculaire serait 347,6. Le précipité subséquent donne à l'analyse 19,35 p. 100 de platine et représente un alcaloïde dont le poids moléculaire serait 332,2, qui s'accorde avec la formule :



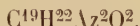
d'où il résulte que la strychnine commerciale contient une petite quantité d'homostrychnine :



Au point de vue de la teneur en carbone, ces différences rappellent celles qu'on observe pour la quinine :



et la cinchonine :



En résumé, les strychnos contiennent trois alcaloïdes, de la strychnine, de l'homostrychnine et de la brucine. La strychnine commerciale est le plus souvent un mélange de strychnine et d'homostrychnine.

Purification de la strychnine. — Nous avons suivi la méthode de la pharmacopée britannique : la strychnine commerciale est dissoute dans l'acide sulfurique étendu, la solution est précipitée par de l'ammoniaque, le précipité séché est épuisé par l'alcool à 85°, dans lequel il se dissout. La solution alcoolique est distillée à moitié. Par le refroidissement elle dépose de la strychnine qui est lavée avec un mélange de deux parties d'alcool et une partie d'eau, jusqu'à ce que l'alcool ne donne plus de coloration rouge avec l'acide nitrique, indice de l'élimination de la brucine. Le résidu est redissous dans l'alcool bouillant et abandonné à la cristallisation ; la partie cristallisée est soumise à de nouvelles cristallisations jusqu'à point de fusion constant. Généralement trois opérations nous ont suffi pour obtenir un produit fusible à 266°, que nous avons considéré comme de la strychnine pure et répondant à la formule :

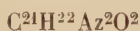


Toutefois, la même séparation peut s'effectuer par le procédé de Dunstan et Short qui repose sur la propriété que possède le ferrocyanure de potassium de former avec la strychnine un précipité insoluble, tandis que la brucine forme une combinaison très soluble dans l'eau.

STRYCHNINE

Propriétés. — Constitution.

La strychnine a été découverte en 1818 par Pelletier et Caventon dans la fève de saint Ignace. Nous venons de voir que sa composition répond à la formule :



Elle cristallise dans l'alcool en prismes fusibles à 266°, presque insolubles dans l'eau froide (une partie pour 8.300 d'eau froide), dans l'alcool (une partie dans 207 d'alcool absolu froid, et dans 500 parties d'alcool à 94°). Cette insolubilité est utilisée dans la séparation de la brucine, qui elle est très soluble dans l'alcool ; elle est peu soluble dans l'éther (une partie dans 1.050 parties d'éther commercial), plus soluble dans le chloroforme (une partie dans 8 à 10 de chloroforme).

Elle est lévogyre ; elle possède une saveur très amère, mais les sels de strychnine sont moins amers que la strychnine elle-même ; sa réaction est alcaline.

C'est une base monoacide tertiaire ; un seul de ses atomes d'azote a le caractère basique ; elle forme donc des sels monoacides, généralement solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther, le chloroforme.

Elle peut être titrée en tant que base avec une solution normale acide ; toutefois il convient d'employer comme indicateur le tournesol ou le méthylorange, la strychnine étant sans effet sur la phthaléine du phénol qui ne peut par conséquent pas servir dans le titrage.

Du fait qu'elle est monoacide, 1 c.c. d'un acide normal correspond à 0.334 d'alcaloïde.

De nombreux chimistes ont étudié les propriétés de cet alcaloïde et cherché à établir sa constitution. Shenstone faisant réagir à 100° de l'acide chlorhydrique sur la strychnine montra qu'il ne se produit pas de dégagement de chlorure de méthyle ; il est donc probable que la strychnine ne renferme pas de méthoxyle.

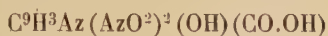
Les halogènes, l'acide azotique concentré, l'acide sulfurique donnent des produits de substitution et indiquent l'existence d'un noyau aromatique dans la molécule. Les agents oxydants conduisent à des produits peu étudiés jusqu'ici. Le ferricyanure de potassium engendre une oxystrychnine. Si l'on remplace le ferricyanure par le ferrocyanure et si l'on abandonne à l'air la solution, le ferrocyanure de strychnine s'oxyde ; la solution devient jaune et contient un produit désigné sous le nom d'oxystrychnine que l'on extrait par l'alcool (Beckurts). Le permanganate de potassium donne l'acide strychnique O :



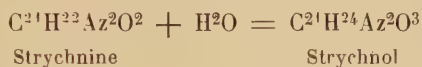
corps amorphe doué de propriétés acides et basiques (Hanriot). L'acide azotique exerce une action à la fois oxydante et nitrifiante, et selon les conditions de l'expérience on obtient de la cacostrychnine :



(Clauss et Glassner), de l'acide pierique, ou un acide monobasique, soit :



qui est peut-être un dérivé de la quinoléine (Tafel). Soumise à l'action de la potasse en fusion, la strychnine fournit des bases quinoléiques, de l'acide butyrique et de l'indol (Goldschmitt, Lœbisch et Schoop). Distillée avec de la chaux elle donne de l'ammoniaque, de l'éthylamine, de l'éthylène, de la β picoline, de la β lutidine, du scatol et du carbazol (Stœhr, Lœbisch et Malfatti). La distillation sur de la poudre de zinc donne naissance à des produits analogues, ammoniaque, éthylène, acétylène, lutidine, carbazol (Seichlone et Magnanini, Lœbisch et Shoop). Lorsqu'on chauffe de la strychnine avec la soude alcoolique, elle fixe les éléments d'une molécule d'eau et se transforme en strychnol (Lœbisch et Schoop) :



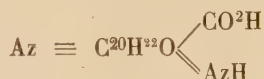
Ce dernier a surtout été étudié par Tafel. Il cristallise avec quatre molécules d'eau, en aiguilles fusibles à 215°. En présence des acides il régénère la strychnine. On ne peut donc pas préparer ses sels. Il n'en constitue pas moins une base diacide, à la fois secondaire et tertiaire. Traité, en effet, par le nitrite de soude et la quantité strictement nécessaire d'acide chlorhydrique, il fournit une nitrosamine. Chauffé avec l'iodure de méthyle, il donne un iodométhylate qui est encore susceptible d'être nitrosé.

Outre ce caractère basique, le strychnol possède des propriétés acides. Il se dissout dans les alcalis et est précipité de cette solution par l'acide carbonique. Il n'est cependant

pas un phénol, comme l'avaient cru Lœbisch et Schoop, mais un véritable acide carboxylé (Tafel).

L'iodométhylate de strychnol dissous dans l'alcool méthylique, donne un éther méthylique lorsqu'on le soumet à un courant d'acide chlorhydrique.

Si on admet avec Tafel que le passage de la strychnine au strychnol rappelle celui de l'isatine à l'acide isatique, on doit admettre la présence d'un groupe = Az — CO — et donner au strychnol la formule :

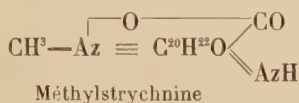
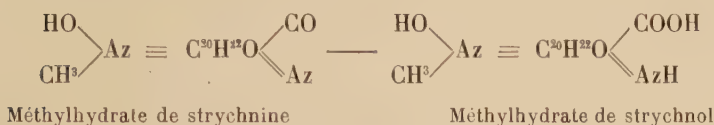


D'autre part, la strychnine ne forme qu'un seul mono-iodométhylate, ce qui répond à son caractère de base mono-acide. Traitée par l'oxyde d'argent, on obtient non pas l'hydrate correspondant, mais une méthylstrychnine, par suite de la fixation d'une molécule d'eau (Tafel) ; le même dérivé prend naissance aux dépens du strychnol lorsqu'on traite son iodométhylate par l'oxyde d'argent. La méthylstrychnine contient un atome d'azote secondaire, et Tafel la considère comme la bétaine du strychnol. On a en effet :

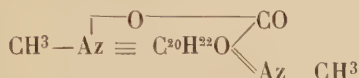


Pour expliquer sa formation à partir de l'iodométhylate de strychnine, il suppose que celui-ci subit sous l'influence de l'oxyde d'argent, une double transformation : remplacement de l'iode par l'hydroxyle et rupture de la chaîne fermée = Az — CO —. Le méthylhydrate de strychnol qui prend ainsi naissance perd immédiatement les éléments

d'une molécule d'eau, ainsi que cela a lieu généralement pour les hydrates quaternaires des acides, et se convertit en bétaine :

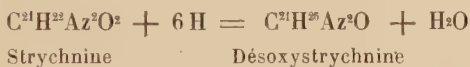


On peut introduire encore un groupe CH^3 dans la molécule de la méthylstrychnine. On obtient ainsi une diméthylstrychnine :



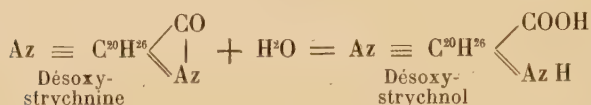
qui est une base tertiaire, et qui présente les plus grands rapports dans toutes ses réactions avec la diméthylaniline. M. Tafel en conclut que l'azote trivalent de la diméthylstrychnine, et, par conséquent, l'azote non basique de la strychnine sont liés directement à un noyau aromatique.

Tafel est parvenu, en hydrogénant la strychnine avec de l'acide iodhydrique et du phosphore, à éliminer un de ses atomes d'oxygène et à fixer quatre atomes d'hydrogène.



La désoxystrychnine cristallise avec trois molécules d'eau. Elle fond après dessiccation à 172° et distille sans décomposition. On doit admettre que l'atome d'oxygène qui a été éliminé est celui du groupe $\text{C}^{20}\text{H}^{22}\text{O}$, et non celui du

carboxyle, car la désoxystrychnine chauffée à 180° avec de l'alcoolate de sodium, se convertit en désoxystrychnol analogue au strychnol et dans lequel l'existence d'un groupe AzH et d'un carboxyle a pu être démontrée :



On peut résumer ainsi les connaissances actuelles sur la constitution de la strychnine :

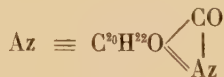
1° L'un des atomes d'oxygène de la strychnine fait partie d'un groupe carboxyle CO ; l'autre atome d'oxygène n'est pas contenu dans un méthoxyle.

2° Les deux atomes d'azote sont tertiaires, mais un seul a des propriétés basiques.

3° La molécule de la strychnine renferme en outre un noyau benzénique ; celui-ci est vraisemblablement lié soit avec le noyau pyrridique, soit avec le noyau pyrrolique, de manière à former le double noyau de la quinoléine ou de l'indol.

4° A ce noyau benzénique, est lié par une de ses valences, l'atome d'azote non basique ; les deux autres affinités de cet azote sont saturées, l'une par le carboxyle, l'autre par un radical hydrocarboné.

La formule de constitution admise est la suivante, elle découle de celle admise pour le strychnol :



I

Action du Brome sur la Strychnine.

L'action du brome sur la strychnine est connue depuis longtemps. Toutefois les produits qui se forment ont été peu étudiés, et dans la plupart des cas ils n'ont pu être séparés soit de la strychnine elle-même, soit d'un composé bromé à teneur en brome différente, de telle sorte que leur histoire présente de grandes lacunes, tant au point de vue des propriétés physiques que chimiques. Pour ce qui concerne les premières, nous n'avons trouvé qu'un seul dérivé bromé pour lequel on a donné un point de fusion : c'est la monobromostrychnine fusible à 222° . Nous verrons que le produit, obtenu suivant un procédé décrit plus loin, fond à une température différente.

Les autres composés bromés à teneur en brome plus élevée sont très sommairement décrits. Non seulement les ouvrages ne rapportent pas la moindre constante physique, mais encore ils les décrivent comme des substances amorphes, ou composées de mélanges d'aiguilles et de masses non cristallisées qui attestent que ces dérivés sont des mélanges plutôt que des combinaisons définies.

La monobromostrychnine a été obtenue par Laurent, en traitant une solution de chlorhydrate de strychnine par le brome ; il se forme un précipité résineux. En solution, il reste le dérivé bromé que l'on précipite par l'ammoniaque. Le précipité lavé, séché, cristallisé dans l'alcool, se sépare en aiguilles incolores qui sont un mélange de strychnine bromée et de strychnine (Laurent).

Shenstone, Beckurts, ont préparé dans les mêmes conditions une bromostrychnine qu'ils ont purifiée par cristallisations dans l'alcool. Ils ont obtenu un produit en cristaux quadratiques fondant à 222°.

Nous nous sommes proposé au début de préparer les dérivés bromés, en appliquant à la strychnine le procédé de M. Causse, employé pour d'autres alcaloïdes par MM. Galimard, Joris, etc.

Ce procédé consiste, on le sait, à faire agir sur ces alcaloïdes le brome dissous dans l'acide bromhydrique seul ou avec le concours de l'acide acétique. Nous inspirant de ces travaux, nous avons tout d'abord fait agir le brome en solution bromhydrique sur la strychnine ; toutefois cette méthode donne, avec la strychnine, un résultat inattendu, ce qui tient à l'insolubilité du bromhydrate de strychnine. Une partie de ce sel se dépose en même temps que de la strychnine bromée, de telle sorte que le précipité redissous dans de l'eau acidulée par l'acide bromhydrique, puis précipité par l'ammoniaque donne un mélange de strychnine et de bromostrychnine comme dans la méthode de Laurent. Dans ce mélange nous avons facilement séparé par des cristallisations successives dans l'alcool, la strychnine de la bromostrychnine.

Ces circonstances entraînaient une complication, aussi

nous avons cherché à supprimer la précipitation de la strychnine sous forme de bromhydrate. Après plusieurs essais, nous nous sommes arrêté à l'emploi de l'acétate de sodium, dont l'addition nous conduit de premier jet à un dérivé monobromé pur. L'introduction de ce sel change en partie la nature de l'acide ; il se fait de l'acide acétique, du bromure de sodium soluble en présence de l'acide acétique ; par là on s'explique que le précipité par les alcalis soit dépourvu de strychnine.

II

Monobromostrychnine.



Dans un ballon de capacité convenable, on verse d'abord 22 grammes de strychnine purifiée par la méthode que nous avons décrite au chapitre premier, et fusible à 266° , puis 100 grammes d'acide bromhydrique à 50 p. 100, et autant d'eau distillée. Le ballon est porté dans un bain-marie bouillant où on le maintient pendant quelques minutes pour amener le contenu à la température de 80° environ ; la dissolution de l'alcaloïde est très imparfaite, mais on obtient facilement un liquide clair en ajoutant 100 c.c. d'acétate de sodium au $\frac{1}{3}$, et 1.500 c.c. d'eau bouillante.

Lorsque l'alcaloïde est dissous, on procède à la bromuration. A cet effet, le ballon plongeant toujours dans le bain d'eau on introduit, par portions de 5 à 10 c.c. le réactif bromé suivant :

Brome	25 parties
Acide bromhydrique à 50 % . . .	75 —

Il se forme un précipité jaune orangé qui disparaît rapidement au début, mais dont l'insolubilité diminue à mesure

que la proportion de réactif introduite est plus grande. Si l'on continue l'addition de brome, il se forme un précipité résineux qui refuse de se dissoudre en même temps que le liquide se fonce de plus en plus. Il est préférable de ne pas pousser l'opération jusqu'à formation d'un précipité insoluble, et de s'arrêter au moment précis où l'addition théorique de brome est suffisante pour transformer la strychnine en dérivé monobromé, soit 180 grammes de brome pour 334 de strychnine, si l'on suppose qu'il se produise la réaction suivante :



Au moment où cette quantité de brome est ajoutée, le précipité est dissous et le liquide incolore ; dans le fond du ballon on n'observe aucun dépôt résineux ; on le refroidit à la glace, et peu à peu il se sépare un magma composé de longues aiguilles incolores que l'on recueille sur un filtre. Nous verrons que ce précipité est formé en entier par du bromhydrate de monobromostrychnine. Ce composé une fois obtenu, sert à préparer la monobromostrychnine. A cet effet, les aiguilles sont dissoutes dans de l'eau acidulée par l'acide bromhydrique et précipitées par l'ammoniaque diluée.

Lorsqu'on ne se propose pas la préparation du bromhydrate, mais celle de la base bromée, on simplifie l'opération comme il suit. Le liquide qui provient du traitement indiqué est refroidi à 20 ou 25° seulement dans un courant d'eau, et précipité par l'ammoniaque étendue. On obtient un magma de couleur blanchâtre que l'on purifie en dissolvant dans de l'alcool à 60° à chaud ; après dissolution, on ajoute dix fois son volume d'eau bouillante ; par le refroidissement le liquide abandonne une belle cristallisation de monobromostrychnine que l'on recueille, essore et sèche.

Analyse. — La monobromostrychnine purifiée et desséchée a été soumise à l'analyse en vue d'en établir la composition.

Carbone. — Le dosage du carbone a été fait par le procédé habituel. Toutefois, en raison de la présence du brome et aussi de la difficulté qu'on éprouve pour brûler les dernières portions de carbone, le dosage a été conduit sous pression réduite, en faisant usage d'une longue colonne d'oxyde de cuivre. Nous donnons plus loin les résultats obtenus.

Azote. — Le dosage de l'azote a été fait d'abord par la méthode ordinaire selon Dumas, mais ayant reconnu que les résultats obtenus étaient semblables à ceux que nous donnait la méthode de Kjeldahl modifiée, nous n'avons par la suite fait usage que de ce procédé.

Un poids de matière variant de 25 à 35 centigrammes était introduit dans un ballon en verre de Bohême desséché ; on ajoutait 5 à 6 grammes de sulfate de potassium préalablement calciné et 15 c.c. d'acide sulfurique de Nordhausen à 50 p. 100 d'anhydride. Le ballon était chauffé d'abord modérément pour obtenir la carbonisation de l'alkaloïde, puis le contenu était porté à l'ébullition qui était maintenue jusqu'à décoloration complète.

Avec les proportions indiquées, trente-cinq à quarante minutes sont nécessaires pour la destruction complète de la matière. Ce point atteint, l'ammoniaque fournie était dosée par les procédés habituels.

Nous avons inscrit dans le tableau ci-après les résultats obtenus.

Brome. — Le brome a été déterminé par les procédés généralement employés. Nous avons fait usage, tantôt du procédé à la chaux, tantôt de la méthode à l'oxyde de fer. Dans tous les cas, les résultats ont été concordants, comme le montrent les chiffres ci-après.

RÉSULTATS

1° Carbone :	I	II
Matière	0.362	0.351
CO ² trouvé	0.805	0.778
Soit en carbone.	0.2193	0.2121

2° Azote :	I	II
Matière	0.262	0.320
AzH ³ trouvée.	0.021	0.025
Soit en Az.	0.172	0.0205

3° Brome :	I	II
Matière	0.50	0.40
Brome.	0.096	0.076

soit en centièmes :

	Trouvé		Calculé pour C ²¹ H ²¹ BrAz ² O ²
	I	II	
C	60.6	60.5	61
Az.	6.59	6.50	6.77
Br.	19.2	19.1	19.39

De l'ensemble des résultats obtenus, il ressort nettement que le produit obtenu représente une monobromostrychnine répondant à la formule :



On peut tout d'abord se demander sous quelle forme se trouve le brome. Pour résoudre cette question, nous nous sommes basé sur ce fait que dans les produits de substitution, le brome n'est pas enlevé par une solution d'azotate d'argent en présence de l'acide nitrique, par une solution d'iodure de potassium, ou même par l'hyposulfite de soude, tandis que le brome dit d'addition et par conséquent faiblement retenu dans la molécule est plus ou moins éliminé par l'un de ces réactifs. Ce fait a été vérifié comme il suit : 0 gr. 25 de monobromostrychnine ont été dissous à la chaleur du bain-marie dans de l'eau acidulée par l'acide azotique dans la proportion de 1 pour 10. Après solution, le liquide a été refroidi et additionné d'une solution de nitrate d'argent. Il ne s'est formé qu'un louche insignifiant, démontrant d'une façon manifeste que tout le brome est engagé dans la molécule, ce qui confirme la formule donnée plus haut à ce dérivé bromé.

Propriétés. — La monobromostrychnine se présente sous la forme d'aiguilles incolores, dont le volume varie de l'aspect microscopique à la longueur de quelques centimètres, selon la lenteur de la cristallisation. Préalablement desséchée, pour la priver de l'eau d'interposition, elle fond sans décomposition à la température de 199° et se solidifie quelques degrés plus bas.

La monobromostrychnine est soluble dans l'eau acidulée par les acides minéraux ou organiques, avec lesquels elle forme des sels que nous décrirons plus loin ; elle se dissout facilement dans l'eau alcoolisée à chaud ; à froid, la solution est beaucoup plus pénible, elle est moins soluble dans l'alcool absolu, peu soluble dans l'acétone, dans l'éther,

dans le chloroforme, ce qui la distingue de la strychnine, qui, elle, est très soluble dans ce liquide, et cette propriété peut être mise à profit pour la séparation.

De cette première étude, il résulte que notre produit constitue un dérivé bromé différent de celui qui a été décrit. En effet nous avons vu que la monobromostrychnine obtenue par nos prédécesseurs constituait un mélange de strychnine et de monobromostrychnine. Nous même, nous nous sommes heurté à la même difficulté, ce qui nous a obligé, ainsi qu'il a été dit, à modifier le procédé opératoire, et l'on peut se demander si le produit décrit comme monobromostrychnine était bien ce composé, ou un mélange de strychnine et de bromostrychnines à teneur en brome plus ou moins élevée. On s'expliquerait ainsi la différence entre le point de fusion donné pour le dérivé bromé fusible à 222° , et le point de fusion trouvé par nous 199° , soit une différence de 23° . Il est difficile d'attribuer cette différence à la présence d'une impureté accidentelle ; tout porte à croire que la substance décrite contenait de la strychnine dont la présence a augmenté le point de fusion.

III

Iodométhylate de Monobromostrychnine.



Cinq grammes d'alcaloïde monobromé ont été versés dans un matras d'essayeur et additionnés de 50 grammes d'iodure de méthyle préalablement rectifié et bouillant à la température de 43-44°. Le matras a été scellé et porté dans un bain d'huile dont la température a été progressivement élevée jusqu'à 120°, et maintenue pendant deux heures. Le matras refroidi a été ouvert. Le liquide séparé, il restait une poudre cristalline jaunâtre qui a été recueillie sur un filtre, abandonnée à l'air pour évaporer le plus possible l'iodure de méthyle, puis desséchée à une douce chaleur. Le produit sec est repris par de l'alcool absolu bouillant. La solution alcoolique, abandonnée au refroidissement, ne laisse rien déposer. Si l'on évapore, il reste une masse plus ou moins colorée.

Pour purifier le dérivé iodométhylé, la solution alcoolique précédente a été jetée dans de l'eau bouillante. Au bout de quelques jours, il se sépare des cristaux d'iodométhylate de monobromostrychnine.

Analyse. — Le dosage a porté sur l'azote, le brome et l'iode. Le dosage de l'azote a été fait comme précédemment.

Brome et iode. — La destruction de la matière a été faite par l'oxyde de fer dans un tube de verre de diamètre étroit. Le contenu du tube a été mouillé avec le carbonate de soude, la solution sodique évaporée et amenée au volume de 100 c.c. qui ont été divisés en deux parties égales de 50 c.c. chacune. Dans l'une, l'ensemble des deux éléments halogènes a été dosé en liqueur acide par le sulfocyanure d'ammonium et l'azotate d'argent.

La seconde a été neutralisée avec précaution par l'acide sulfurique étendu jusqu'à décomposition du carbonate, versée dans un matras de capacité convenable, additionnée d'alun de fer au 1/5 ou d'acide chromique, et distillée. L'iode mis en liberté a été condensé dans une solution d'iodure de potassium et titré avec l'hyposulfite de soude. Cette opération donne l'iode ; quant au brome, il suffit de retrancher le volume d'hyposulfite du volume d'azotate d'argent employé à précipiter les halogènes dans la solution acide et de multiplier les volumes correspondants au brome et à l'iode par leurs facteurs correspondants.

RÉSULTATS

1° Azote :	I	II
Matière.	0.354	0.331
AzH ³ trouvée	0.02150	0.01960
Soit en Az.	0.01771	0.01614
2° Brome :		
Matière 0.618 dont la		
moitié est.	0.309	0.20
Brome	0.0444	0.288

3° Iode :

Matière	0.309	0.20
Iode	0.0711	0.457

soit en centièmes :

	Trouvé		Calculé pour
	I	II	$C^{21}H^{21}BrAz^2O^2, CH^2I$
Az.	5.002	4.876	5.045
Br.	44.368	44.400	44.414
I.	23.016	22.850	22.882

Les résultats concordent donc avec la formule :



Propriétés. — L'iodométhylate de monobromostrychnine se présente sous forme d'aiguilles légèrement jaunâtres. Desséché complètement, il fond à la température de 298°, mais commence à se décomposer vers 280°.

C'est un corps insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans de l'eau acidulée par les acides minéraux ou organiques, soluble dans l'alcool, surtout à chaud. Par refroidissement, les solutions alcooliques ne laissent rien déposer si l'alcool est d'un degré trop élevé. La solubilité est moindre dans l'acétone, presque nulle dans le chloroforme et l'alcool amylique.

IV

Iodoéthylate de Monobromostrychnine.



Ce dérivé s'obtient par un procédé calqué sur le précédent. Dans un matras d'essayeur, on verse 5 grammes de monobromostrychnine, 50 grammes d'iodure d'éthyle rectifié et bouillant à 72-73°. Le matras est scellé, porté au bain d'huile à 120° pendant deux heures, puis refroidi et ouvert pour séparer la poudre cristalline du liquide en excès. Le précipité cristallin est recueilli sur un filtre, lavé à l'alcool absolu à froid puis desséché à une douce chaleur. La purification s'opère dans les mêmes conditions qu'avec l'iodométhylate.

Analyse.

1° Azote :	I	II
Matière	0.284	0.299
AzH ³ trouvé	0.0167	0.0172
Soit en Az.	0.01375	0.01446
2° Brome :		
Matière	0.20	0.254
Brome.	0.028	0.035

3° Iode :

Matière	0.20	0.254
Iode.	0.0446	0.0560

soit en centièmes :

	Trouvé		Calculé pour
	I	II	$C^{21}H^{21}BrAz^2O^2, C^2H^3I$
Azote	4.89	4.73	4.920
Brome.	14.00	13.78	14.05
Iode.	22.30	22.04	22.34

Les résultats concordent donc avec la formule :



Propriétés. — L'iodométhylate de monobromostrychnine se présente sous forme d'une poudre cristalline, fondant à 272°, mais commençant à se décomposer vers 260°.

C'est un corps insoluble dans l'eau froide, un peu soluble dans l'eau bouillante, plus soluble dans l'eau alcoolisée à chaud, et dans l'alcool bouillant.

La solubilité est faible dans l'éther, le chloroforme, l'acétone.

V

Bromhydrate de Monobromostrychnine.



Nous avons déjà indiqué sa préparation en étudiant celle de la monobromostrychnine. Nous allons résumer. Dans un ballon, on met 25 grammes de strychnine, 100 grammes d'acide bromhydrique au 1/3 et de l'eau bouillante ; on chauffe jusqu'à dissolution, puis on ajoute de la solution bromhydrique de brome jusqu'à ce qu'on ait introduit théoriquement une molécule de brome pour une molécule de strychnine. On refroidit à la glace et il se précipite un magma de longues aiguilles incolores, que l'on sèche.

Une deuxième préparation consiste à traiter la monobromostrychnine par de l'acide bromhydrique dilué, et à évaporer avec précaution la solution obtenue. Ce mode opératoire peut être suivi pour préparer les sels de la monobromostrychnine.

Analyse. — Le dosage n'a porté que sur le brome. Deux opérations ont été nécessaires. En premier lieu, nous avons dosé le brome total comme il a été indiqué. En deuxième

lieu, nous avons titré le brome combiné sous forme d'HBr en dissolvant une certaine quantité (de 25 à 30 centigrammes) du produit dans de l'eau acidulée par de l'acide azotique, en ajoutant une solution N/10 d'azotate d'argent et titrant l'excès par du sulfocyanure d'ammonium N/10. Du volume d'azotate d'argent employé, on déduit le brome combiné sous forme d'HBr.

Il suffit ensuite de retrancher le brome d'HBr du brome total pour avoir le brome substitué.

RÉSULTATS

	I	II
Matière	0.264	0.25
Brome total	0.0844	0.0824
D'où brome salifié . . .	0.0404	0.0403

soit en centièmes :

	Trouvé		Calculé pour
	I	II	HBr.C ²¹ H ²¹ BaAz ² O ²
Brome total	32.22	32.96	32.38
Brome salifié . . .	16.16	16.12	16.19
D'où brome substitué	16.06	16.84	16.19

Le produit obtenu répond donc à la formule :



Propriétés. — Le bromhydrate de monobromostrychnine cristallise en longues aiguilles incolores fondant à 204°.

Il est peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau bouillante et dans l'alcool chaud, très peu soluble dans l'éther, l'acétone, le chloroforme.

Ses solutions aqueuses traitées par les alcalis laissent précipiter de la monobromostrychnine. L'azotate d'argent précipite le brome salifié à l'état de bromure d'argent, mais ne touche pas au brome substitué.

L'iodure de potassium, l'acétone n'enlèvent pas de brome à la molécule ; il n'y a donc pas de brome dit d'addition.

VI

Bromhydrate de Monobromostrychnine monobromée.



Un dérivé bromé a été décrit par Shenstone sous le nom de monobromostrychnine et la formule :



lui a été attribuée. Il a été préparé en ajoutant du brome à une solution chlorhydrique de strychnine à 40° ; il se présente sous forme de poudre cristalline jaune.

L'auteur ne donne pas pour son composé de constantes physiques, et n'indique pas sous quelle forme se trouve le brome. Nous ne savons donc pas si le dérivé que nous avons préparé est identique à celui signalé, ou si c'est un isomère. Nous verrons dans la suite que les atomes de brome se trouvent ici avec des valeurs différentes ; l'un de ces atomes de brome, dit d'addition, sera éliminé de la molécule par l'acétone, par l'hyposulfite de soude, par l'iodure de potassium, par l'alcool ; l'autre atome de brome ne sera pas

enlevé par ces solvants, mais sera précipité directement par l'azotate d'argent en présence de l'acide azotique ; le troisième atome enfin, ne sera décelé et ne pourra être titré qu'après destruction de la molécule organique. Nous avons donc là du brome dit d'addition, du brome salifié, et du brome substitué.

Préparation. — On introduit dans un grand ballon 100 grammes de strychnine purifiée, 50 grammes d'acide bromhydrique à 50 p. 100 et 50 c.c. d'une solution d'acétate de soude au 1/3, puis un litre d'eau distillée. On chauffe à dissolution, et on ajoute de la solution bromhydrique de brome comme il est dit dans la préparation de la monobromostrychnine. D'autre part, dans un vase, on verse quatre litres d'eau distillée auxquels on ajoute 30 à 40 c.c. de réactif bromé. On jette la solution bouillante du ballon dans le vase ainsi préparé.

Il se dépose immédiatement une belle poudre jaune cristalline, qu'il suffit de recueillir sur un filtre, de laver et de sécher à basse température.

Analyse. — L'analyse a porté sur l'azote et le brome. L'azote a été dosé par le procédé de Kjeldahl modifié.

Brome. — Le brome a été titré de façon à établir la quantité de brome d'addition, de brome salifié et de brome substitué. Trois opérations ont été nécessaires :

1° De 25 à 30 centigrammes de produit cristallisé ont été dissous dans quelques c.c. d'acétone purifiée ; l'acétone est ensuite additionnée de 20 c.c. d'eau distillée et d'un gramme d'iodure de potassium. L'iode mis en liberté

a été titré à l'hyposulfite de sodium N/10. Le facteur correspondant du brome multiplié par le nombre de c.c. employés donne le brome dit d'addition.

2° De 25 à 30 centigrammes de produit cristallisé ont été traités par de l'eau acidulée par l'acide azotique, puis additionnés de 20 c.c. de solution N/10 d'azotate d'argent. L'excès d'argent a été titré en présence de l'alun de fer par une solution N/10 de sulfocyanure d'ammonium. Le nombre de c.c. de solution argentique employés, multipliés par le facteur correspondant du brome, donne le total du brome dit d'addition, et du brome salifié.

En retranchant de ce total le brome dit d'addition, on obtient le brome salifié.

3° Le brome total a été dosé par les méthodes générales indiquées. Si de ce brome total on retranche le brome dit d'addition et le brome salifié, on obtient le brome substitué.

RÉSULTATS

<i>Azote :</i>	I	II
Matière.	0.325	0.300
Ammoniaque	0.019	0.0174
D'où azote	0.01564	0.0143
<i>Brome dit d'addition :</i>	I	II
Matière.	0.269	0.253
Brome	0.0376	0.035
<i>Brome dit d'addition et Brome salifié :</i>		
Matière.	0.20	0.241
Brome	0.0552	0.0672
<i>Brome total :</i>		
Matière.	0.237	0.253
Brome	0.0992	0.104

soit en centièmes pour Br :

	Trouvé		Calculé pour HBr, C ²¹ H ²¹ BrAz ² O ² Br
	I	II	
Brome dit d'addition. .	43.97	43.83	43.93
Brome dit d'addition et brome salifié	27.60	27.88	27.87
Brome total.	44.42	44.10	44.84

Ce qui nous donne les résultats suivants en centièmes :

	Trouvé		Calculé pour HBr, C ²¹ H ²¹ BrAz ² O ² Br
	I	II	
Azote	4.84	4.76	4.87
Brome dit d'addition. .	43.97	43.83	43.93
Brome salifié	43.63	44.05	43.93
Brome substitué. . . .	43.82	43.22	43.93

Nous pouvons donc attribuer à ce produit la formule :



Propriétés. — Le bromhydrate de monobromostrychnine bromé se présente sous l'aspect de petits cristaux microscopiques de couleur jaune clair, fusibles à 204°, mais commençant à se décomposer vers 180°, se conservant bien à l'obscurité, se résinifiant sous l'influence de la lumière solaire. Il est très soluble dans les dissolvants neutres, l'acétone, l'alcool, avec mise en liberté de brome ; par évaporation des solutions, on retombe sur le bromhydrate de bromostrychnine souillé de brome. Il est à remarquer que le brome d'addition donne à ce corps la propriété d'être très soluble dans les solvants neutres, et presque insoluble dans les acides. Le bromhydrate de bromostrychnine, au contraire, est très soluble dans les acides dilués, mais peu soluble dans l'alcool ou l'acétone.

VII

Bibromostrychnine.



Un dérivé bromé répondant à la formule d'une strychnine bibromée a été décrit par Shenstone et obtenu par l'action directe du brome sur une solution chloroformique de strychnine. Ce dérivé de substitution cristalliserait de sa solution alcoolique en aiguilles. Toutefois les propriétés sont à peine indiquées et cela nous a engagé à reprendre l'étude de cette substance. Tout d'abord nous avons essayé de bromer la strychnine en solution chloroformique ; le produit obtenu ne paraissait pas un composé défini. Ce n'est qu'à la troisième cristallisation que nous avons obtenu des nombres conduisant à une formule voisine de celle qui a été donnée; ce qui semble indiquer qu'il s'agit d'un mélange de dérivés bromés à teneur en brome variable, et telle est probablement la raison pour laquelle elle n'a été décrite que sommairement.

En vue d'éviter la formation de produits accessoires et d'arriver immédiatement à un composé défini, nous avons

tenté de bromer la strychnine d'abord par un procédé analogue à celui qui nous avait donné la monobromostrychnine ; mais si l'on double la proportion de brome introduit, au cours de l'opération, il se sépare une résine formée d'un mélange de monobromo et de bibromostrychnine dont la séparation est pénible. En présence de ces faits, nous avons cherché à bromer la monobromostrychnine, et le procédé qui nous a donné les meilleurs résultats est le suivant :

On introduit dans un ballon de trois à quatre litres 25 grammes de monobromostrychnine cristallisée, deux litres d'eau, 100 grammes d'une solution d'acide bromhydrique à 50 p. 100 et 150 c.c. d'une solution d'acétate de soude au 1/3. On porte le ballon au bain-marie bouillant, on l'y maintient jusqu'à dissolution du dérivé monobromé ; on ajoute alors par petites portions la solution bromhydrique de brome à 25 p. 100, en agitant après chaque addition pour favoriser la dissolution du précipité qui se forme. On arrête l'opération au moment où l'on a introduit une quantité suffisante de brome pour transformer le dérivé monobromé en dérivé bibromé selon la formule :



On laisse refroidir, on filtre, on précipite la bibromostrychnine avec de l'ammoniaque diluée ; le précipité est recueilli, essoré et séché, puis redissous dans de l'alcool à 60° d'où il cristallise par évaporation lente.

Analyse. — La bibromostrychnine est soumise à l'analyse dans les mêmes conditions et avec les mêmes procédés que pour le dérivé monobromé.

RÉSULTATS

1° Carbone :	I	II
Matière	0.374	0.349
CO ² trouvé.	0.689	0.648
Soit en carbone	0.487	0.476

2° Azote :		
Matière	0.282	0.272
Ammoniaque trouvée. .	0.0194	0.0187
Soit en azote.	0.0159	0.0153

3° Brome :	I	II
Matière	0.248	0.251
Brome	0.0792	0.0800

soit en centièmes :

	Trouvé		Calculé pour
	I	II	C ²¹ H ²⁰ Br ² Az ² O ²
Carbone	50.67	50.42	51.20
Azote.	5.63	5.62	5.69
Brome	34.93	34.87	32.52

Le produit obtenu répond donc à la bibromostrychnine de formule :



Propriétés. — Le dérivé bibromé se présente sous forme de petits cristaux blanchâtres, se teintant légèrement à la lumière, par suite de la mise en liberté d'un peu de brome, fusibles à 130-131°. Remarquons que la strychnine fond à 266°, le dérivé monobromé à 199° et le dérivé bibromé à 130-131°. Les différences entre les points de fusion sont de

67-68°, d'où il semble résulter que l'introduction d'un Br dans la molécule a pour résultat d'abaisser d'autant le point de fusion des dérivés alcaloïdiques.

La bibromostrychnine est peu soluble dans l'eau froide, un peu plus soluble dans l'eau bouillante, très soluble à froid dans l'alcool concentré, à chaud l'alcool enlève le brome ; elle se dissout dans les acides étendus. L'acétone, le chloroforme, l'éther, n'en dissolvent que des traces. Le nitrate d'argent à froid, en présence d'un peu d'acide azotique, ne donne pas de précipité. Une solution d'iodure de potassium ne se colore pas en sa présence.

Nous sommes ici en présence de brome de substitution et non d'addition.

VIII

Iodométhylate de Bibromostrychnine



Dans un matras d'essayeur, on introduit 5 grammes de strychnine bibromée, on ajoute pour la dissoudre 25 à 30 grammes d'alcool absolu ; on agite jusqu'à dissolution et on verse 30 grammes d'iodeure de méthyle rectifié. On scelle le matras et on le porte au bain-marie à 90° ou 100° pendant deux heures. Le matras refroidi est ouvert, et la partie solide est séparée du liquide par filtration. Il reste sur le filtre une poudre cristallisée en fines aiguilles légèrement jaunâtres que l'on lave avec de l'alcool absolu à froid.

Analyse. — L'analyse a portée sur l'azote, sur le brome et l'iode, comme nous l'avons indiqué à propos de l'iodométhylate de monobromostrychnine.

RÉSULTATS

1° Azote :	I	II
Matière	0.394	0.403
Ammoniaque trouvée.	0.0209	0.0216
D'où azote.	0.0172	0.177

2° Brome :

Matière	0.25	0.25
Brome	0.0632	0.0624

3° Iode :

Matière	0.25	0.25
Iode	0.0508	0.0508

soit en centièmes :

	Trouvé		Calculé pour
	I	II	$C^{21}H^{20}Br^2Az^2O^2, ICH^3$
Azote	4.143	4.392	4.447
Brome	25.28	24.96	25.23
Iode	20.32	20.32	20.03

Nous pouvons donc attribuer au produit analysé la formule :



Propriétés. — Le dérivé iodométhylé que nous venons de préparer se présente en petits cristaux microscopiques à reflets légèrement jaunâtres, fusibles à la température de 243°.

Il est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool froid, mais plus soluble dans l'alcool bouillant ; peu soluble dans l'acétone, le chloroforme et les acides dilués.

L'iodure de potassium, l'hyposulfite de soude, l'alcool, n'enlèvent ni brome, ni iode de la molécule.

L'azotate d'argent, en présence de l'acide azotique, ne donne qu'un léger louche.

Il est nécessaire de détruire la molécule pour doser le brome et l'iode.

IX

Iodoéthylate de Bibromostrychnine.



Nous avons préparé ce produit dans les mêmes conditions que le dérivé iodométhylé.

Il se précipite dans le matras d'essayeur de beaux cristaux que l'on recueille et que l'on lave par un peu d'acétone pour enlever l'iode mis en liberté qui colore les cristaux.

Analyse. — L'analyse a porté sur les mêmes éléments que pour le dérivé précédent.

RÉSULTATS

<i>Azote :</i>	I	II
Matière	0.374	0.379
AzH ³ trouvée.	0.0187	0.20
D'où azote.	0.0154	0.0164
<i>Brome :</i>	I	II
Matière	0.241	0.249
Brome.	0.0592	0.0608

<i>Iode :</i>	I	II
Matière	0.244	0.249
Iode.	0.0469	0.0482

soit en centièmes :

	Trouvé		Calculé pour
	I	II	$C^{21}H^{20}Br^2Az^2O^2C^2H^5I$
Azote	4.15	4.32	4.32
Brome.	24.56	24.41	24.69
Iode.	19.45	19.35	19.59

L'iodure d'éthyle s'est donc fixé complètement sur la molécule de la bibromostrychnine.

Propriétés. — L'iodométhylate de bibromostrychnine se présente en cristaux teintés en jaune fondant à 251°.

La solubilité dans les liquides organiques se rapproche de celle du dérivé méthylé.

X

Bromhydrate de Tribromostrychnine ou Bromhydrate de Bibromostrychnine bromée.



Un composé répondant à la formule d'une strychnine tribromée, peut théoriquement se présenter sous deux ou trois formes différentes. Dans la première, les atomes de brome seraient substitués à l'hydrogène, dans le second la substitution ne serait que partielle, une partie du brome étant à l'état d'addition. Nous avons cherché à préparer ces deux dérivés, toutefois, nous ajouterons que nous n'avons pas pu isoler celui dans lequel la substitution serait intégrale, et seul un composé mixte, où le brome est en partie de substitution, en partie d'addition, a pu être isolé. En effet, lorsqu'on cherche à préparer une tribromostrychnine de substitution, on se heurte à des difficultés que nous n'avons pu surmonter. Si dans une solution de bromhydrate de bibromostrychnine, on ajoute du réactif bromé, il se fait un précipité amorphe, incomplètement soluble, dû à la chaleur dégagée pendant la réaction. Si l'on chauffe légèrement

pour dissoudre la masse, elle se résinifie. Toutefois, en bromant à 30° ou 35°, et en précipitant par l'ammoniaque, nous avons pu obtenir une substance qui se colorait à l'air et donnait à l'analyse des nombres indiquant un mélange de bibromo et de tribromostrychnine.

Le dérivé que nous avons obtenu comme il suit contient un atome de brome d'addition.

Préparation. — Dans un grand ballon, on introduit 10 grammes de bibromostrychnine, un litre d'eau distillée et on ajoute 50 grammes d'acide bromhydrique à 50 p. 100. On porte au bain-marie sans dépasser la température de 50°. D'autre part, dans un ballon contenant deux litres d'eau distillée, on ajoute 50 grammes de solution bromhydrique de brome. Lorsque la dissolution de la bibromostrychnine est complète, on verse le contenu du premier ballon dans le deuxième. Il se forme un précipité jaune immédiat que l'on laisse vingt-quatre heures en contact avec la solution bromée. On recueille sur un filtre après lavage par décantation à l'eau, on sèche.

Analyse. — L'analyse a porté sur l'azote et le brome. L'azote a été dosé par le procédé de Kjeldahl modifié. Quant au brome, par trois opérations successives, nous avons titré le brome dit d'addition, le brome salifié, et le brome substitué, comme pour le bromhydrate de bromostrychnine bromé.

RÉSULTATS

<i>Azote :</i>	I	II
Matière	0.395	0.401
Ammoniaque trouvée. .	0.0204	0.0204
D'où azote.	0.0167	0.0167

<i>Brome dit d'addition :</i>	I	II
Matière	0.274	0.260
Brome	0.0328	0.0342

<i>Brome dit d'addition et brome salifié :</i>	I	II
Matière	0.249	0.239
Brome	0.0608	0.0384

<i>Brome total :</i>	I	II
Matière	0.20	0.203
Brome	0.0968	0.0992

soit pour le brome, en centièmes :

	Trouvé		Calculé pour HBr, C ²¹ H ²⁰ Br ² Az ² O ³ , Br
	I	II	—
Brome dit d'addition	42.40	42.00	42.25
Brome dit d'addition et salifié. .	24.41	24.42	24.50
Brome total . . .	48.40	48.86	49.00

ce qui nous donne en centièmes les résultats généraux suivants :

	Trouvé		Calculé pour HBr, C ²¹ H ²⁰ Br ² Az ² O ³ , Br
	I	II	—
Azote	4.25	4.46	4.29
Brome dit d'addition	42.40	42.00	42.25
Brome salifié. . .	42.31	42.42	42.25
Brome de substitution.	23.99	24.40	24.50

Nous pouvons dénommer le produit obtenu bromhydrate de bibromostrychnine bromée, et lui attribuer la formule :



Propriétés. — Ce composé se présente en cristaux microscopiques d'un beau jaune s'altérant rapidement à la lumière et à la chaleur en donnant une masse résineuse. Il fond vers 146° , mais après avoir subi un commencement de décomposition. Il est insoluble dans l'eau, le chloroforme et l'éther. Il est très soluble dans l'acétone, un peu moins dans l'alcool. Il abandonne à tous ces solvants l'atome d'iode dit d'addition.

Les acides mettent également de l'iode en liberté.

XI

Dérivés iodés de la Strychnine.

L'action de l'iode sur la strychnine a été étudiée d'abord par Pelletier. Le procédé employé consistait à broyer de la strychnine avec la moitié de son poids d'iode. La masse, de couleur rouge brun, était ensuite pulvérisée et épuisée par de l'eau distillée froide, à laquelle on substituait l'eau bouillante, afin d'enlever l'iodhydrate de strychnine. Le résidu de ces traitements était épuisé par l'alcool bouillant qui abandonnait des cristaux lamelleux jaune orangé ayant l'apparence de l'or massif.

Pelletier préparait encore l'iodostrychnine en versant une solution d'acide iodique dans une solution d'iodhydrate de strychnine. Le produit obtenu se composait d'après l'auteur d'iodostrychnine et d'iode libre. L'excès d'iode était enlevé par le bicarbonate de potassium ; il restait l'iodostrychnine de couleur jaune orangé.

L'iodostrychnine ainsi obtenue résiste à froid aux acides étendus ; à chaud, il y a mise en liberté d'iode et régénération de strychnine.

Les alcalis, potasse et soude, agissent de même. A ce

composé, on a donné des formules différentes. D'après Pelletier il serait représenté par la formule :



ce qui correspond à une teneur en iode de 36 p. 100.

Jørgensen, à la suite de ses recherches sur les composés bromés et surtout iodés des alcaloïdes a été conduit à reprendre cette étude. Déjà en 1855, Héracpath avait décrit des cristaux répondant à la formule d'un triiodure, c'est-à-dire :



qu'il obtenait en ajoutant une solution d'iodure de potassium iodé à de l'azotate de strychnine. Il se séparait un produit cristallin en prismes d'un jaune doré, de plusieurs centimètres de longueur, que l'on purifiait des produits étrangers de la manière suivante. Le composé était lavé avec de l'eau froide jusqu'à élimination de toute la partie soluble, puis redissous dans l'alcool à 90°, à la chaleur du bain-marie. La solution brune abandonnait au bout de quelques jours des cristaux d'un éclat métallique bleuâtre, assez semblables à ceux du permanganate de potassium. Ces cristaux rappellent par leurs propriétés optiques celles de l'héracpathite. En effet, si on les examine en les plaçant de telle sorte que l'axe longitudinal se trouve parallèle au plan de polarisation, ils offrent une teinte brune, foncée, presque noire. Au contraire, lorsque l'axe est vertical à ce point, ils se montrent d'un jaune pâle, presque incolore. D'après Jørgensen, le triiodure de strychnine obtenu par la méthode qui vient d'être décrite ne paraît avoir aucun rapport avec le composé iodé de Pelletier qui ne possède aucune propriété optique. Toutefois Jørgensen n'a point établi la constitution

de l'un ou de l'autre de ces dérivés en établissant la forme sous laquelle les divers atomes d'iode peuvent se trouver dans la molécule de ce composé complexe.

Lorsque l'on se trouve en présence d'un dérivé iodé halogéné, trois cas peuvent se présenter : l'élément halogène peut être totalement substitué à l'hydrogène de la molécule du composé organique, comme le chlore dans le chloroforme ; ou bien l'élément halogène peut se trouver uni à l'alcaloïde sous une forme dite d'addition, qui rappelle singulièrement l'eau de cristallisation des sels ; ou bien uni à l'hydrogène sous forme de sel d'haloïde.

La faculté de produire des dérivés d'addition semble plutôt être en rapport avec le poids moléculaire de l'élément halogène qu'avec la constitution du composé. C'est ainsi que pour ce qui concerne les alcaloïdes, on n'a point décrit jusqu'ici de composé chloré d'addition. Déjà avec le brome on en obtient toujours en même temps que des produits de substitution. Mais avec l'iode, il semble que les dérivés d'addition soient le seul résultat de l'élément halogène sur l'alcaloïde. L'iode, en effet, forme des composés de substitution à froid et directement ; mais alors ils contiennent une liaison éthylénique, comme par exemple dans l'acide oléique, propriété qui sert de base à l'indice d'iode.

Mais lorsque le composé est saturé, ou constitue une chaîne cyclique, la pénétration de l'iode dans le noyau est extrêmement pénible, et ce n'est que par des voies détournées que l'on y parvient, par exemple avec le concours d'un oxydant.

Nous allons montrer que l'iode peut se trouver dans des composés, tout à la fois sous forme de substitution, d'addition et de composé hydrogéné. Tout dépend du mode opératoire.

XII

Iodhydrate de Monoiodostrychnine monoiodé.



Ce composé qui est isomère de celui de Jørgensen, mais de constitution différente, s'obtient comme il suit. Dans une capsule d'environ 1.500 c.c. on verse 1.000 c.c. d'eau distillée, 5 grammes de strychnine pulvérisée, et 10 à 15 c.c. d'acide sulfurique. On porte à l'ébullition. La dissolution est longue à obtenir ; une fois obtenue, on ajoute 15 c.c. de solution d'acide iodique au 1/5 et on prolonge l'ébullition pendant deux heures au moins. La liqueur devient améthyste et ne se colore pas sensiblement. Il se dégage de l'acide carbonique et des traces d'iode, mais la proportion d'iode volatilisée ne correspond pas à la dose d'acide iodique introduite. Après deux heures d'ébullition pendant lesquelles on a remplacé l'eau évaporée au fur et à mesure, on ajoute par petites portions 5 à 6 c.c. d'acide iodhydrique dilué, pour décomposer l'excès d'acide iodique. On fait bouillir une demi-heure. On obtient un précipité brun foncé que l'on recueille facilement par décantation, et que l'on sèche.

Analyse. — Nous avons dosé ici le carbone, l'azote et l'iode. Pour ce dernier élément, après avoir détruit la molécule organique en présence de l'oxyde de fer, et titré l'iode total, nous avons dosé l'iode directement par l'azotate d'argent en présence de l'acide azotique, et ensuite l'iode séparé par l'acétone, dosages identiques à ceux que nous avons pratiqués sur le bromhydrate de monobromostrychnine monobromé.

RÉSULTATS

<i>Carbone :</i>	I	II
Matière	0.375	0.351
CO ² trouvé.	0.479	0.446
D'où carbone	0.1306	0.4216
<i>Azote :</i>	I	II
Matière	0.340	0.355
Ammoniaque trouvée. .	0.0146	0.017
D'où azote.	0.0120	0.0138
<i>Iode total :</i>	I	II
Matière	0.250	0.254
Iode total.	0.1320	0.1346

soit en centièmes :

	Trouvé		Calculé pour HI, C ²¹ H ²¹ IAz ² O ²¹
	I	II	
Carbone	34.82	34.64	35.24
Azote	3.52	3.80	3.77
Iode	52.80	52.99	53.28

DOSAGE DES DIFFÉRENTS ATOMES D'IODE

<i>Iode dit d'addition :</i>	I	II
Matière.	0.278	0.256
Iode	0.0496	0.04445

Iode dit d'addition et iode salifié :

	I	II
Matière.	0.220	0.267
Iode	0.0787	0.0965

soit en centièmes pour l'iode :

	Trouvé		Calculé pour
	I	II	$\text{HI}, \text{C}^{21}\text{H}^{21}\text{IAz}^2\text{O}^2, \text{I}$
<i>Iode dit d'addition</i>	47.80	47.36	47.76
<i>Iode dit d'addition</i> <i>et iode salifié . .</i>	35.77	36.44	36.08
<i>Iode total.</i>	52.80	52.99	53.28

ou encore :

<i>Iode d'addition . .</i>	47.80	47.36	47.76
<i>Iode salifié</i>	47.97	48.75	47.76
<i>Iode substitué. . .</i>	47.03	46.88	47.76

Nous pouvons donc attribuer à ce corps la formule :



Propriétés. — C'est un corps solide d'aspect brun rappelant celui de l'iode, insoluble dans l'eau, insoluble dans les acides concentrés, un peu soluble dans l'alcool, soluble dans l'acétone qui se colore en brun et abandonne par évaporation un produit mal défini, à teneur d'iode variable. Il fond à 154°.

XIII

Strychnine biiodée.



Un semblable dérivé n'a pas été obtenu jusqu'ici. Tous les efforts tentés par Pelletier et Joergensen pour enlever de l'iode au triiodure n'ont point donné de résultat. Ce composé est intéressant parce qu'il renferme, comme nous le verrons, un double atome d'iode sous forme d'addition.

Propriétés. — Dans un ballon d'environ deux litres et demi, nous mettons 10 grammes de strychnine, 30 grammes d'acétate de soude, nous ajoutons 50 grammes d'acide iodhydrique, 50 grammes d'acide acétique et 1.500 grammes d'eau. Nous portons au bain-marie jusqu'à dissolution. Puis nous versons dans le ballon, par petites quantités, et en agitant chaque fois, du réactif suivant :

Iode	25 parties
Acide iodhydrique.	75 —

jusqu'à introduction de deux atomes d'iode pour une molécule de strychnine. Au bout de quelques minutes, on obtient

un beau précipité rougeâtre cristallin que l'on recueille sur un filtre et que l'on lave avec de l'alcool froid. On peut dissoudre ces cristaux dans l'alcool bouillant, et faire recristalliser par évaporation. Les cristaux ainsi obtenus sont plus foncés que ceux obtenus de premier jet.

Analyse. — L'analyse a porté sur l'azote et sur l'iode. Nous avons cherché à établir sous quel état se trouvaient les atomes d'iode. Un dosage total à la grille, et un dosage avec l'hyposulfite de soude directement après dissolution dans l'acétone nous ont montré que les deux atomes d'iode étaient d'addition.

RÉSULTATS

<i>Azote :</i>	I	II
Matière	0.322	0.309
Ammoniaque	0.0487	0.0170
Soit en azote.	0.0452	0.0439
<i>Iode total :</i>	I	II
Matière	0.217	0.22
Iode	0.0939	0.0952
<i>Iode dit d'addition :</i>	I	II
Matière.	0.25	0.266
Iode	0.1066	0.1143

soit en centièmes :

	Trouvé		Calculé pour
	I	II	$C^{21}H^{32}Az^2O^2, I^2$
Azote.	4.72	4.49	4.76
Iode total	43.27	42.18	43.19
Iode dit d'addition	42.64	42.97	43.19

Nous pouvons donc attribuer à ce corps la formule :



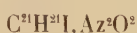
Propriétés. — La strychnine biiodée se présente en beaux cristaux d'un beau rouge rubis, insolubles dans l'eau, attaqués par tous les dissolvants organiques, au sein desquels ils perdent de l'iode.

Le départ de l'élément halogène est variable avec la nature du dissolvant. Avec l'acétone, par exemple, il est total.

Elle se décompose avant de fondre.

XIV

Monoiodostrychnine.



La monoiodostrychnine, qui n'a point été décrite, s'obtient en partant de la triiodostrychnine à laquelle on enlève successivement l'iode d'addition par l'acétone, et l'iode iodhydrique par l'ammoniaque.

Cette préparation offre des difficultés, par suite de l'instabilité relative du composé iodé.

Préparation. — On dissout 10 grammes d'iodhydrate de monoiodostrychnine monoiodé préparé comme nous l'avons indiqué, dans 100 c.c. d'acétone. On filtre la solution et on la jette dans trois litres d'eau ammoniacale à 1/100. On laisse déposer pendant quarante-huit heures ; on recueille sur un filtre, on lave à l'eau distillée froide. D'autre part, le précipité est traité par de l'acide chlorhydrique étendu à chaud et reprécipité à froid par de l'ammoniaque diluée.

Analyse. — Nous avons procédé au dosage du carbone, de l'azote et de l'iode.

RÉSULTATS

<i>Carbone :</i>	I	II
Matière	0.351	0.347
CO ² trouvé.	0.715	0.712
D'où carbone	0.1880	0.1872
<i>Azote :</i>	I	II
Matière	0.320	0.309
AzH ³ trouvée	0.0224	0.0204
D'où azote.	0.01819	0.01679
<i>Iode :</i>	I	II
Matière	0.262	0.249
Iode	0.0723	0.0685

soit en centièmes :

	Trouvé		Calculé pour
	I	II	C ²¹ H ²¹ IAz ³ O ²
Carbone . . .	53.56	53.97	54.78
Azote	5.684	5.433	6.086
Iode.	27.59	27.51	27.60

Le corps trouvé répond donc à la formule de l'iodostrychnine



Propriétés. — L'iodostrychnine se présente sous forme de poudre cristalline, colorée légèrement en marron, fusible à 188°.

Elle est soluble dans les acides dilués, surtout à chaud, peu soluble dans l'alcool, à peu près insoluble dans le chloroforme, l'éther,

Ses solutions ne précipitent pas sensiblement à l'azotate d'argent.

L'acétone n'enlève d'iode ni à froid, ni à chaud.

Ces propriétés confirment la forme de substitution sous laquelle se trouve l'iode dans la molécule.

CONCLUSIONS

Des faits que nous venons d'exposer, nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1° L'action du brome dans les conditions qui ont été définies conduit à une strychnine monobromée, cristallisée de premier jet. Tout en répondant à la formule du dérivé bromé qui a été décrit par Shenstone, elle s'en distingue par son point de fusion. Les conditions dans lesquelles elle a été obtenue, comparées aux procédés de nos devanciers, nous permettent de l'envisager comme la véritable monobromostrychnine.

2° La bromuration de la monobromostrychnine conduit à un dérivé bisubstitué.

La bibromostrychnine constitue un produit défini obtenu comme le précédent, directement, et non retiré d'un mélange complexe.

Nous avons préparé les iodométhylates et les iodoéthylates de chacun de ces composés, et établi que le brome se trouve dans la molécule sous la forme de brome substitué.

3° L'action du brome sur les dérivés, mono et bibromés, nous a conduit à des dérivés d'addition de la mono et de la bibromostrychnine.

4° Après avoir étudié l'action du brome sur la strychnine, nous nous sommes occupé des produits que fournit l'iode.

Tout d'abord, nous avons décrit un dérivé triiodé de for-
nine :



Il est isomère du triiodure de strychnine de Joergensen ; d'autre part, il contient les trois atomes d'iode sous les formes suivantes : un d'addition, un de substitution, et un à l'état d'acide iodhydrique.

5° Nous avons pu préparer un nouveau dérivé iodé, savoir : la strychnine biiodée ; dans ce composé, les atomes d'iode sont d'addition.

6° Par l'action combinée de l'acétone et de l'ammoniaque, nous avons pu tirer du triiodure de strychnine la monoiodostrychnine, de formule :



composé jusqu'ici inconnu.

Enfin à cette étude nous avons ajouté celle du bromhydrate de bromostrychnine.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

FLORENCE.

Vu :

LE DOYEN,

LORTET.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,

Président du Conseil de l'Université,

G. COMPAYRÉ

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- A. PICTET. — De la constitution des alcaloïdes végétaux.
DUPUY. — Alcaloïdes végétaux.
PELLETIER et CAVENTON. — *A. Ch.*, t. X, p. 142.
— *A. Ch.*, t. XXVI, p. 44.
SHENSTONE. — *Society ch.*, t. XLIII, p. 101 ; t. LXVII, p. 139.
BECKURTS. — *Pharmaceutische Centralhalle*, 1881, 325.
HANSEN. — *Berichte*, t. XVII, p. 2849.
— *Idem*, t. XVIII, p. 777 et 1917.
— *Idem*, t. XX, p. 451.
LÆBISCH et SCHOOP. — *Monatshefte für Chemie*, t. VII, p. 75 et 609.
CLAUSS et GLASSNER. — *Berichte*, t. XIV, p. 773.
TAFEL. — *Berichte*, t. XXIII, p. 2731.
— *Idem*, t. XXVI, p. 333.
— *Annalen der Chem. und Pharm.*, t. CCLXIV, p. 33.
— *Idem*, t. CCLXVIII, p. 229.
— *Idem*, t. CCCI, p. 285.
GOLDSCHMIDT. — *Berichte*, t. XV, p. 1977.
STÖHR. — *Berichte*, t. XX, p. 810, 1108, 2727.
JØRGENSEN. — *Deutsch. ch. Gesellschaft*.
MUR et MORLEY. — Dictionary of Chemistry.
WURTZ. — Dictionnaire de chimie.
CHASTAIN. — Encyclopédie chimique.
HANRIOT. — *Comptes rendus*, t. XCVI, p. 1671.
Bulletin de la Société chimique, t. VIII, p. 543 ; t. X, p. 462 ; t. XXIV,
p. 393 ; t. XXIV, p. 619.
-

LYON

IMPRIMERIE A. STORCK ET C^{ie}

Rue de la Méditerranée, 8

